



TITLE:

栄養膜細胞への分化を伴った尿路上皮癌の多発転移に対し, ゲムシタビン, オキサリプラチン併用療法が奏効した1例

AUTHOR(S):

内田, 将央; 河合, 弘二; 黒部, 匡広; 池田, 篤史; 神鳥, 周也; 遠藤, 剛; 宮川, 友明; 小島, 崇宏; 堤, 雅一; 西山, 博之

CITATION:

内田, 将央 ...[et al]. 栄養膜細胞への分化を伴った尿路上皮癌の多発転移に対し, ゲムシタビン, オキサリプラチン併用療法が奏効した1例. 泌尿器科紀要 2018, 64(2): 55-61

ISSUE DATE:

2018-02-28

URL:

https://doi.org/10.14989/ActaUrolJap_64_2_55

RIGHT:

許諾条件により本文は2019/03/01に公開

栄養膜細胞への分化を伴った尿路上皮癌の多発転移に対し、ゲムシタビン、オキサリプラチン併用療法が奏効した1例

内田 将央^{1,2}, 河合 弘二², 黒部 匡広¹, 池田 篤史^{1,2}
 神鳥 周也¹, 遠藤 剛¹, 宮川 友明^{1,3}, 小島 崇宏¹
 堤 雅一¹, 西山 博之²

¹日立製作所日立総合病院泌尿器科, ²筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学

³自治医科大学附属さいたま医療センター泌尿器科

METASTASES OF UROTHELIAL CARCINOMA WITH TROPHOBLASTIC DIFFERENTIATION THAT RESPONDED TO COMBINATION CHEMOTHERAPY WITH GEMCITABINE AND OXALIPLATIN: A CASE REPORT

Masahiro UCHIDA^{1,2}, Koji KAWAI², Masahiro KUROBE¹, Atsushi IKEDA^{1,2},
 Shuya KANDORI¹, Tsuyoshi ENDO¹, Tomoaki MIYAGAWA^{1,3}, Takahiro KOJIMA¹,
 Masakazu TSUTSUMI¹ and Hiroyuki NISHIYAMA²

¹The Department of Urology, Hitachi General Hospital

²The Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

³The Department of Urology, Jichi Medical University Saitama Medical Center

A 70-year-old man was admitted with complaint of gross hematuria. Cystoscopy and computed tomography (CT) revealed a 2.5 cm nodular tumor in the urinary bladder. Pathological diagnosis after the transurethral resection of bladder tumor (TURBT) was invasive urothelial cancer with trophoblastic differentiation of pT1. The tumor was positively stained with human chorionic gonadotropin (HCG). The serum HCG level was 12.8 IU/l in the fourth week after TURBT, and it increased to 35.7 IU/l in the 20th week after TURBT. However, radiological examination at this point did not reveal tumor recurrence or metastases. Three months later, the patient coughed up bloody sputum. Lung metastases (up to 2.4 cm) were identified, and they were surgically removed. The pathological specimen consisted of syncytiotrophoblastic giant cells with hemorrhage and necrosis, but no urothelial cancer element. Because the lung and lymph node metastases developed soon after surgery, chemotherapy was planned. Because the patient had impaired renal function with a creatinine clearance of 33.7 ml/min, we selected combination chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) rather than cisplatin-based chemotherapy. CT after two courses of GEMOX showed stable disease, but HCG levels markedly decreased from 1,240 IU/l to 7.9 IU/l. This marker of response continued through six courses of GEMOX. Then, the chemotherapy was discontinued due to grade 2 neuropathy. He died of cancer 12 months after development of metastases. Autopsy revealed only tumor cells with trophoblastic differentiation, but no urothelial carcinoma in multiple metastatic sites.

(Hinyokika Kiyo 64 : 55-61, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_2_55)

Key words: Bladder carcinoma, Trophoblastic differentiation, Human chorionic gonadotropin (HCG), Chemotherapy

緒 言

栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性膀胱癌は稀な腫瘍であり、膀胱絨毛癌として報告されることもある。一般的に予後は不良で、多くの報告では転移例の生存期間は1年未満とされている。転移例に対する標準治療はなく婦人科領域の絨毛性疾患、胚細胞腫または尿路上皮癌に準じた化学療法が選択されることが多い。今回、われわれは腎機能が不良な症例にゲムシタビン、オキサリプラチン療法 (GEMOX) を施行し奏効が得

られた1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 70歳, 男性
 主 訴 : 血尿, 排尿時痛
 既往歴 : 27歳時左腎サンゴ状結石, 64歳時狭心症, 冠動脈バイパス術, 高血圧, 高脂血症, 慢性腎臓病.
 家族歴 : 特記事項なし
 現病歴 : 2010年4月, 肉眼的血尿, 排尿時痛を主訴に当科受診. CTにて, 左腎サンゴ状結石および膀胱



Fig. 1. Plain CT showed a 25 mm nodular tumor on the right wall of the bladder.

腫瘍を認めた (Fig. 1). 膀胱鏡では右側壁から後壁に約 2.5 cm の広基性の結節型腫瘍を 1 個認めた. 尿細胞診はクラス V であり, 細胞形態からは尿路上皮癌が疑われた. 以上より膀胱癌に対する TURBT 施行目的で入院となった.

身体所見: 女性化乳房を認めなかった.

血算・生化学: WBC 3,600/ μ l, RBC 445万/ μ l, Hb 13.8 g/dl, PLT 12.4万/ μ l, UA 7.8 mg/dl, BUN 17.8 mg/dl, CRE 1.7 mg/dl, LDH 179 U/l, ALP 344 U/l, Na 140 mmol/l, K 4.5 mmol/l, Cl 108 mmol/l, CRP 0.31 mg/dl.

尿沈渣: RBC 50~99/hpf, WBC >100/hpf, 蛋白 2+

画像診断: 胸腹部 CT 所見では, 原発巣に明らかな局所浸潤所見は認めず, 深達度は T2 以下と考えられた. リンパ節転移, その他の臓器転移は認めなかった.

手術所見および臨床経過: 同年 9 月に TURBT を施行した. 右側壁から後壁に単発腫瘍を認め, 肉眼的に完全切除した. 病理所見では異型度 G2~G3 相当の高異型度尿路上皮癌を認めた (Fig. 2A, B). 腫瘍は粘膜下層に浸潤していたが筋層浸潤は認めなかった (pT1). また, 尿路上皮癌細胞と明らかに異なる好酸性で多核の合胞体栄養膜細胞 (syncytiotrophoblast) に類似した腫瘍細胞と, 淡明な細胞質を有する細胞性栄養膜細胞 (cytotrophoblast) に類似した腫瘍細胞のシート状増殖が認められ (Fig. 2A, C), この病巣は HCG 染色陽性であった (Fig. 2D, E). 以上より, 栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性膀胱癌と診断された. これらを踏まえ TURBT の 29 日後に測定した HCG は 12.8 IU/l (基準値 4.9 IU/l 未満) であった. 同年 11 月, 2nd TUR を施行したが, 病理所見では癌の残存を認めなかった. その後, HCG は 21.5 IU/l (2010 年

12 月), 35.7 IU/l (2011 年 1 月) とさらなる上昇を認めたが, 膀胱鏡および尿細胞診にて局所再発を認めず, 2011 年 1 月に施行した FDGPET-CT および骨シンチグラムでも明らかな転移病巣を認めなかった. この時点での化学療法開始も検討したが, 胚細胞腫と同じく HCG 上昇のみで化学療法を開始すべきであるという根拠はなく, また腎機能障害を有することもふまえ転移を診断した時点で化学療法を開始する方針とした.

その後, 同年 2 月に血痰が出現し内科を受診した. 胸部 CT にて左肺 S4 に約 1.6 cm および S9 に約 0.6 cm の腫瘍を認めた. 気管支鏡下生検および細胞診にて確定診断が得られず切除術の方針となった. 術前 CT にて肺腫瘍は左 S4 が 2.4 cm, S9 が 1.0 cm と急速増大を認め (Fig. 3), HCG は 177 IU/l まで上昇していた. 同年 4 月, 左肺上葉切除および左肺 S9 部分切除術を施行した. 2 つの切除病変の病理所見は同様であり, 大部分は出血性壊死で占められていたが, 壊死組織の中に存在した腫瘍組織は TURBT で見られた栄養膜細胞への分化を示す異型の強い癌細胞が主体であり (Fig. 4A, B), HCG 染色陽性であった (Fig. 4C). また, いずれの肺転移巣にも TURBT 標本で見られた尿路上皮癌の成分は認めなかった. 肺部分切除 5 週後, HCG は 803 IU/l とさらに上昇し, 右肺転移および左肺門部リンパ節転移が新出した.

化学療法の方針としたが, 腎機能を評価したところ, CCr 33.7 ml/min であり, シスプラチンの投与は減量および分割投与を考慮しても使用不可と考えた. 尿路上皮癌において腎機能障害例に対するレジメンは, ゲムシタビン, カルボプラチン療法が候補となるが, 本症例においては, 肺転移が栄養膜細胞へ分化した成分のみで構成されていたことを考慮し, 胚細胞腫に対するレジメンであるゲムシタビン, オキサリプラチン療法 (GEMOX) を適応することとした. GEMOX 療法は 3 週サイクルでゲムシタビン 1,000 mg/m² を第 1 日および第 8 日, オキサリプラチン 130 mg/m² を第 1 日に経静脈投与するレジメンである.

2011 年 6 月から GEMOX を施行したところ開始時 1,240 IU/l だった HCG が 2 コース終了時には 7.9 IU/l と著明に低下した. CT でも肺転移巣は径 15 mm から 8 mm, リンパ節転移は径 19 mm から 17 mm に縮小し, RECIST では SD (27% 縮小) と判定した. GEMOX の有害事象は骨髓抑制が主で 1 コース目に好中球減少 G4 および血小板減少 G4 を認めたため, 2 コース目からゲムシタビン投与量を 80% に減量した. 一方で腎機能の増悪は認めなかった. GEMOX 4 コース後には HCG は 2.2 IU/l まで低下した. しかしながら GEMOX 5 コース目から感覚性の末梢神

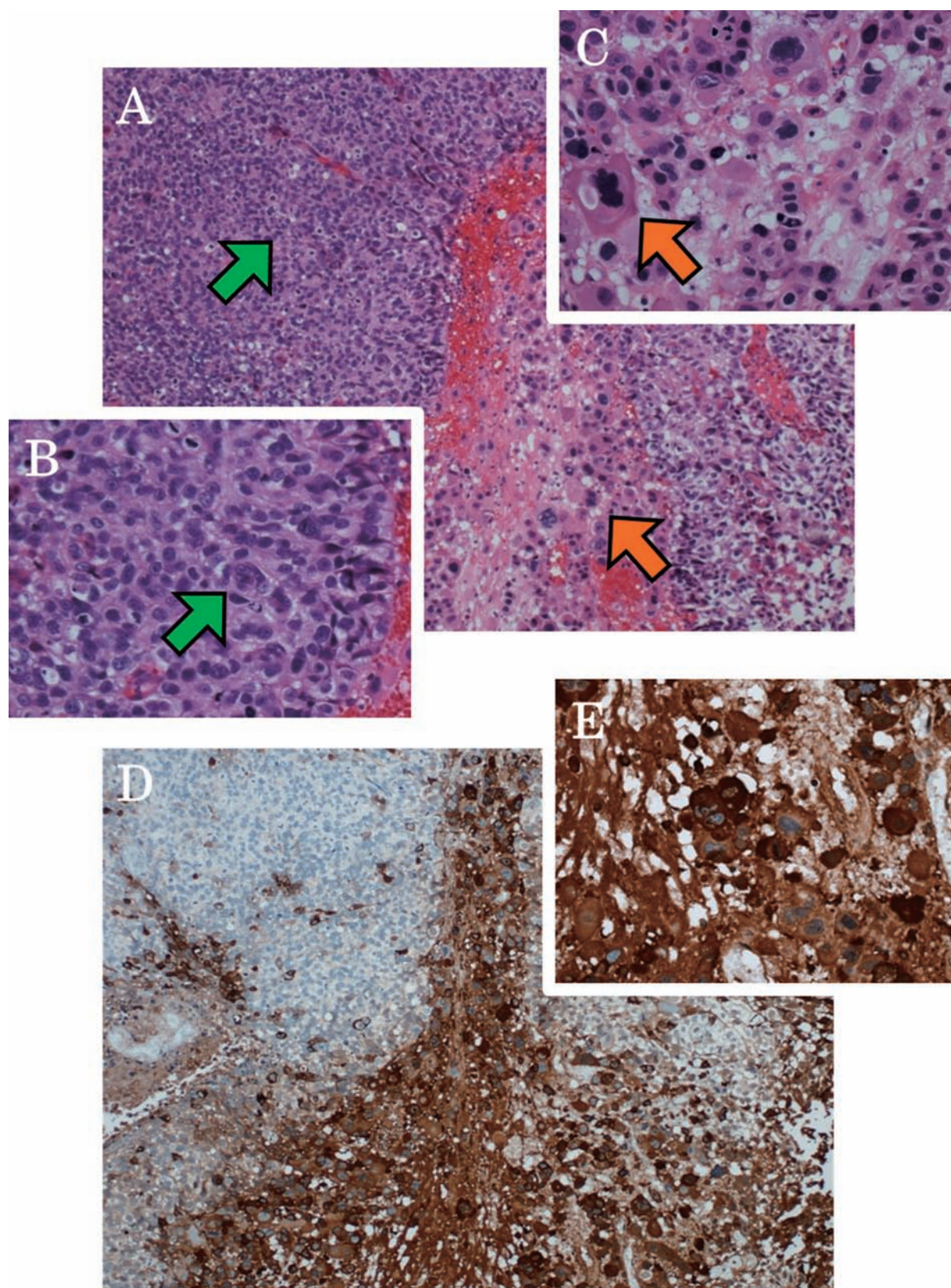


Fig. 2. Pathology of bladder tumor. A) Histopathological examination showed a mixture of high-grade (G3) urothelial carcinoma (green arrow) and syncytiotrophoblastic giant cells (orange arrow) ($\times 40$). B) High-grade urothelial carcinoma (HE $\times 400$). C) Syncytiotrophoblastic giant cells (HE $\times 400$). D, E) Immunohistochemical staining showed human chorionic gonadotropin (HCG)-positive for syncytiotrophoblastic giant cells ($\times 40$) ($\times 400$).

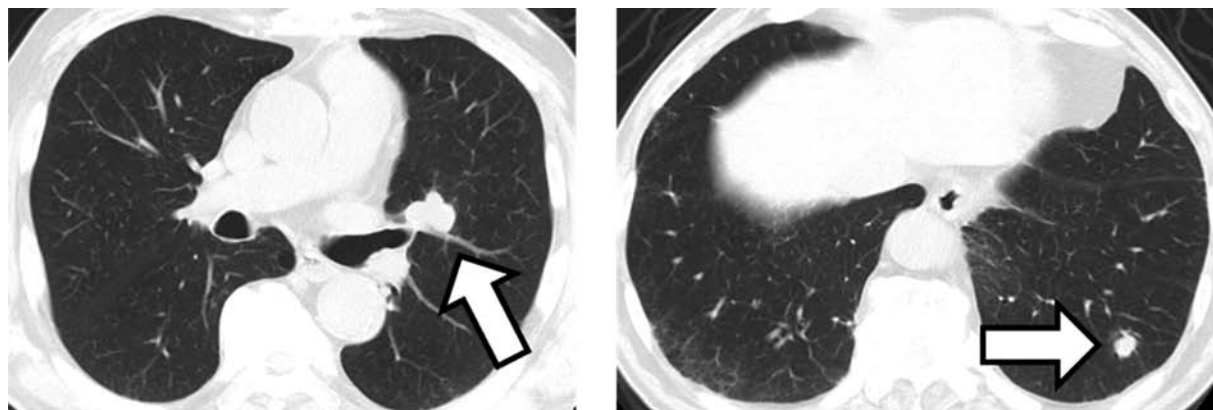


Fig. 3. Chest CT showed lung metastases.

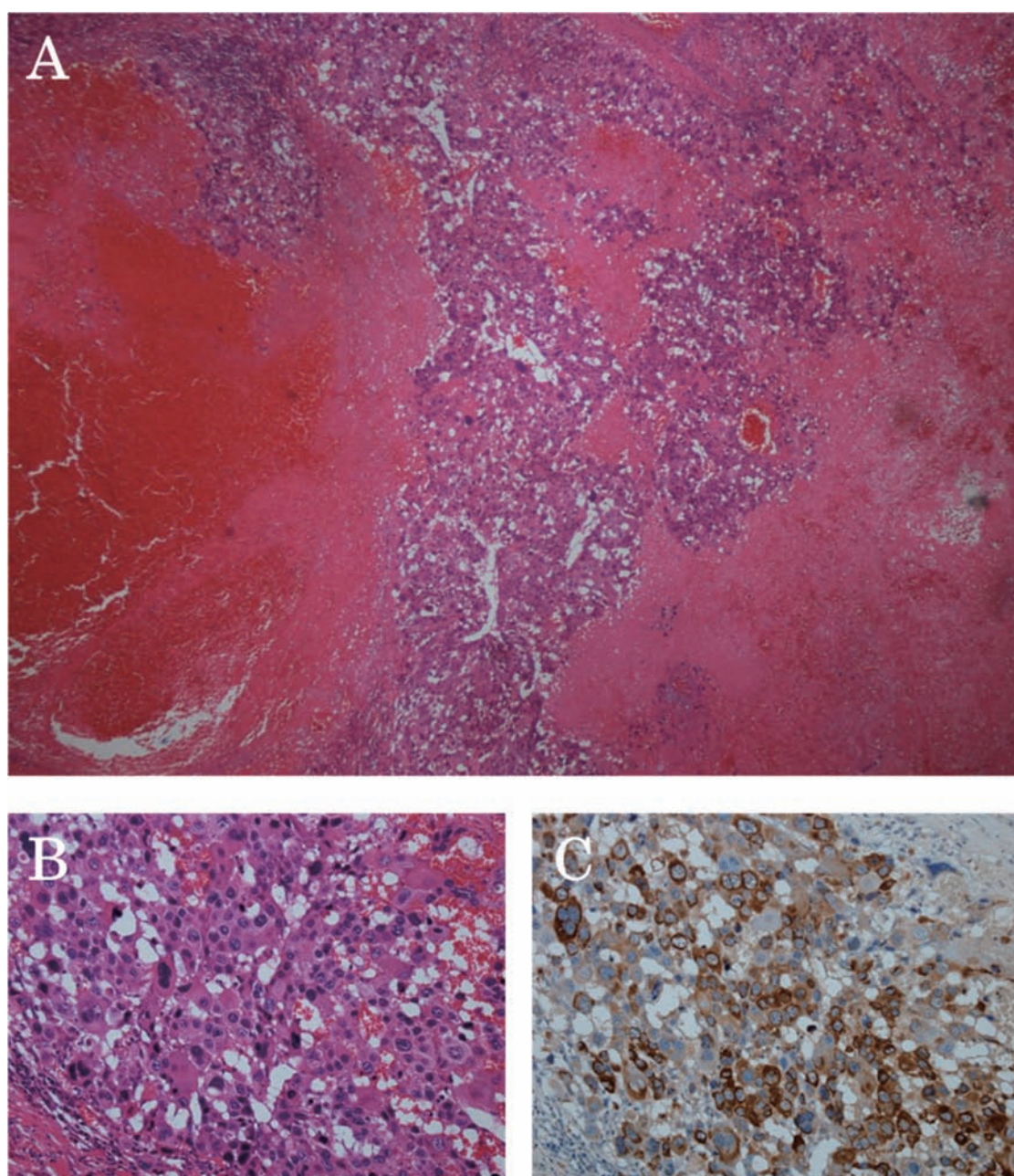


Fig. 4. Pathology of lung metastases. The majority of the tumor cells consist of syncytiotrophoblastic giant cells with hemorrhage and necrosis, and in most of the tumor cells HCG-positive in immunohistology. A) HE $\times 40$. B) HE $\times 200$. C) HCG $\times 200$.

経障害を自覚し始め、さらに G2 まで増悪したため患者との相談の結果、GEMOX は 6 コースで終了し、増悪し症状が出現した場合は緩和治療の方針とした。GEMOX 終了時の HCG は 3.3 IU/l、画像効果判定は SD であった。以降、外来にて経過観察したが、HCG は 2 週後に 10.6 IU/l と上昇に転じた。2012 年 2 月、めまい、たちくらみが出現し Hb 5.5 g/dl と著明な貧血を認め、緊急入院した。明らかな出血所見は認めず、適宜輸血を行ったが 2012 年 3 月永眠された。病理解剖を施行し、剖検所見では、肺、肝、副腎、腸管、骨髄に多発転移を認め、いずれも壊死出血を伴い、腫瘍細胞は栄養膜細胞へ分化した成分のみであり尿路上皮癌成分は認めなかった。また、原発である膀胱には腫瘍を認めなかった。

考 察

栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性膀胱癌は稀な腫瘍であり、現行の腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約では浸潤性尿路上皮癌の特殊型に分類される。一方で、前版の膀胱癌取り扱い規約では悪性上皮性腫瘍のその他の病型として絨毛癌に分類されており、文献上は膀胱絨毛癌として報告されている場合も多い^{1,2)}。報告症例数は膀胱絨毛癌に関しては英文文献に限定すると 2016 年の集計¹⁾では 27 例とされているが、井上らによる上部尿路原発例や本邦報告例を含めた 2011 年の集計²⁾では 56 例とされており、稀ではあるが一定数の報告はある。しかし、転移症例に対する治療方針については標準化しえるようなエビデンスはない。

栄養膜細胞への分化を伴う尿路上皮癌には明確な診断基準はないが、過去の膀胱絨毛癌では、1) 病理学的に合体栄養膜細胞と細胞性栄養膜細胞を含む、2) 免疫組織学的に HCG 染色が陽性、3) 他部位の原発巣が否定されていることが必要とされる¹⁴⁾。通常の尿路上皮癌でも低値ながら HCG が高値となりえることは以前から知られており、腫瘍マーカーのみでは本病型の診断には至らない。この点に関して、最近 Douglas らは転移症例に対して化学療法を行った約 150 例中 64% で HCG が高値であったがその 6 割が 2 IU/l 以下であったとしている³⁾。尿路上皮癌が栄養膜細胞へ分化する機序は十分には解明されていないが、尿路上皮癌が異形成化した結果の変異型とする意見が多い⁴⁾。多くの症例で通常の尿路上皮癌が先行あるいは尿路上皮癌と栄養膜細胞への分化が混在することがこの意見を支持しており、井上らの集計²⁾では 78%、Monn らの集計¹⁾でも 72% が尿路上皮癌先行もしくは混在型であったとしている。自験例でも TURBT 標本では尿路上皮癌が混在していた。一方で、残りの 3 割弱の絨毛癌のみの症例は別の病態である可能性がある。理論的には胎生期の生殖細胞の遺残から発生した

胚細胞腫、すなわち性腺外胚細胞腫の 1 病型である場合と、他部位の胚細胞腫の膀胱転移である場合が考えられる。前者では胚細胞腫のマーカーの 1 つである isochromosome 12p の存在が確認された症例が 2 例ある^{1,5)}。後者に関しては後腹膜原発胚細胞腫の膀胱転移例が 1 例報告されている⁶⁾。

自験例のように栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性膀胱癌が転移再発を来した場合は治療方針は確立していない。上皮性の癌と肉腫成分や肉腫様の間質成分から構成される肉腫様型膀胱癌では上皮成分と肉腫成分が共通のクローンに由来することが LOH 解析⁷⁾や TP53 の変異解析⁸⁾でも明らかにされており、通常の尿路上皮癌に準じた化学療法が行われることが多く奏効例も報告されている。一方で、栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性膀胱癌ではそのような分子生物学的な解析は十分には行われておらず、今後の課題である。過去に膀胱絨毛癌として報告された症例のうち、病理組織学的あるいは細胞診にて尿路上皮癌の先行もしくは混在を認めており、本症例と同様の栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性膀胱癌であると考えられる症例を検索し、その中で転移病変に対し化学療法を施行された症例を Table 1 にまとめた⁹⁻¹⁷⁾。さまざまなレジメンが施行されているが、そのほとんどはシスプラチン併用療法であり、高度腎機能障害例に対する治療報告はない。

自験例においても、尿路上皮癌に対するゲムシタビン、シスプラチン併用療法 (GC) あるいは胚細胞腫に対する標準 1 次化学療法のシスプラチン併用化学療法を検討したが、キードラッグであるシスプラチンは腎機能障害のために投与不可であった。腎機能障害を考慮した場合、尿路上皮癌に対してはゲムシタビン、カルボプラチン併用療法が候補となるが、本症例では、肺転移が栄養膜細胞へ分化した成分のみで構成されていたこと、および最近の報告では胚細胞腫に準じた化学療法が選択されている症例報告が散見されることより GEMOX を選択した。

GEMOX は胚細胞腫に対する 3 次以降の化学療法としても一定の評価が確立しており¹⁸⁾、日本人での有害事象についても少数例での解析ではあるが報告されている¹⁹⁾。オキサリプラチンは腎機能低下症例でも使用可能な白金製剤であり²⁰⁾、本症例でも腎機能の悪化は認めなかった。治療の結果、HCG は著明に低下し腫瘍縮小効果も得られたが、残念ながら末梢神経障害により途中で中止せざるを得なかった。剖検所見では多部位の転移巣に関する組織学的検討が行われたが、転移巣では尿路上皮癌成分を認めず、壊死出血を伴った栄養膜細胞へ分化した成分のみであった。検索した限りでは栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性膀胱癌の剖検所見は 3 例報告されており^{11,21,22)}、興味深

Table 1. Cases of chemotherapy for urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation with metastases

Author	Age	Sex	Metastasis organ	Local therapy	Chemotherapy	Response	HCG after chemotherapy	Outcome	Survival duration after diagnosis of metastasis
Obe	82	M	Lung	Radiotherapy	5-fluorouracil	PD	Unknown	Died of cancer	1 Mo
Dennis	67	M	Lung	TUR, radiotherapy	Methotrexate Bleomycin, vinblastine, cisplatin	Unknown PD	Unknown Unknown	Died of cancer	2 Mo
Masui	57	M	Lung	Cystectomy	Cisplatin, aclacinomycin Methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, picibanil (OK432), cisplatin	Unknown PR	Unknown Decrease	Died of cancer	4 Mo
Ishikawa	55	M	Lung, Kidney, Skin	Cystectomy	MVAC	PD	Unknown	Died of cancer	1 Mo
Ramakumar	66	M	Lung, Liver, Lymph node	Cystectomy	BEP	PD	Unknown	Died of cancer	3 Mo
佐々木	62	M	Lymph node	TUR	Methotrexate, etoposide, cisplatin	PD	Decrease	Died of cancer	8 Mo
山下	75	M	Lung	Cystectomy	EP	SD	Decrease	Died of cancer	3 Mo
藤田	57	M	Lymph node	Cystectomy	Gemcitabine, cisplatin, paclitaxel BEP	PR PD	Decrease Increase	Survive with cancer	11 Mo
森山	64	M	Lung, Lymph node	TUR	GC	PD	Increase	Died of cancer	6 Mo
Our case	70	M	Lung, Lymph node	TUR	GEMOX	SD	Decrease	Died of cancer	12 Mo

いことに3例とも自験例と同様に、原発巣で認められた尿路上皮癌成分は転移巣にはなく、栄養膜細胞へ分化した組織で構成されていたと報告されている。

結 語

栄養膜細胞への分化を伴った尿路上皮癌の多発転移にたいし、ゲムシタビン、オキサリプラチン併用療法が奏効した1例について報告した。

文 献

- Monn MF, Jaqua KR, Bihle R, et al.: Primary choriocarcinoma of the bladder: a case report and review of literature. *Clin Genitourin Cancer* **15**: 188-191, 2017
- 井上貴昭, 杉 素彦, 増田朋子, ほか: 絨毛癌成分を伴った膀胱・尿管癌の1例. *泌尿紀要* **57**: 633-637, 2011
- Douglas J, Sharp A, Chau C, et al.: Serum total hCG β

level is an independent prognostic factor in transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Br J Cancer* **110**: 1759-1766, 2014

- Grammatico D, Grignon DJ, Eberwein P, et al.: Transitional cell carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous differentiation: immunohistochemical and immunoelectron microscopic assessment of human chorionic gonadotropin production by transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* **71**: 1835-1841, 1993
- Hanna NH, Ulbright TM and Einhorn LH: Primary choriocarcinoma of the bladder with the detection of isochromosome 12p. *J Urol* **167**: 1781, 2002
- Nakatani T, Sugimura K, Naganuma T, et al.: Metastatic urinary bladder tumor from extragonadal germ cell tumor: a case report. *Oncol Rep* **9**: 1209-1211, 2002
- Sung MT, Wang M, MacLennan GT, et al.: Histogenesis of sarcomatoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: evidence for a common clonal

- origin with divergent differentiation. *J Pathol* **211**: 420-430, 2007
- 8) Armstrong AB, Wang M, Eble JN, et al.: TP53 mutational analysis supports monoclonal origin of biphasic sarcomatoid urothelial carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder. *Mod Pathol* **22**: 113-118, 2009
- 9) Obe JA, Rosen N and Koss LG: Primary choriocarcinoma of the urinary bladder: report of a case with probable epithelial origin. *Cancer* **52**: 1405-1409, 1983
- 10) Dennis PM and Turner AG: Primary choriocarcinoma of the bladder evolving from a transitional cell carcinoma. *J Clin Pathol* **37**: 503-505, 1984
- 11) Masui T, Asamoto M, Imaida K, et al.: Primary choriocarcinoma of the urinary bladder. *Jpn J Clin Oncol* **18**: 59-64, 1988
- 12) Ishikawa J, Nishimura R, Maeda S, et al.: Primary choriocarcinoma of the urinary bladder. *Acta Pathol Jpn* **38**: 113-120, 1988
- 13) Ramakumar S, Cheville JC and Zincke H: Urothelial carcinoma of the bladder with choriocarcinomatous differentiation: a report of two cases and review of the literature. *Urol Oncol* **4**: 39-42, 1998
- 14) 佐々木秀郎, 力石辰也, 堤 久, ほか: 膀胱絨毛癌の1例. *臨泌* **53**: 1067-1069, 1999
- 15) 山下雄三, 藤波 潔, 蓮見壽史, ほか: 原発性膀胱絨毛癌の1例. *泌尿紀要* **50**: 261-264, 2004
- 16) 藤田竜二, 坂本英起, 安東栄一, ほか: 原発性膀胱絨毛癌の1例. *西日泌尿* **73**: 248-253, 2011
- 17) 森山浩之, 金岡隆平, 石 光広, ほか: 転移巣が β -hCG および G-CSF を産生していたと想定される β -hCG 産生膀胱癌の1例. *泌尿器外科* **24**: 1519-1523, 2011
- 18) Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al.: Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **22**: 108-114, 2004
- 19) Uchida M, Kawai K, Kimura T, et al.: Salvage chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin for patients with testicular germ cell cancer. *Int J Clin Oncol* **19**: 1112-1117, 2014
- 20) Takimoto CH, Graham MA, Lockwood G, et al.: Oxaliplatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in adult cancer patients with impaired renal function. *Clin Cancer Res* **13**: 4832-4839, 2007
- 21) 曾根淳史, 古川洋二, 中塚繁治, ほか: 膀胱原発絨毛癌の1剖検例. *日泌尿会誌* **80**: 902-906, 1989
- 22) Minamino K, Adachi Y, Okamura A, et al.: Autopsy case of primary choriocarcinoma of the urinary bladder. *Pathol Int* **55**: 216-222, 2005

(Received on May 29, 2017)
(Accepted on October 27, 2017)